

氏 名	石 井 真 美
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	第 5575 号
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Enhanced Urinary Bladder, Liver and Colon Carcinogenesis in Zucker Diabetic Fatty Rats in a Multi-organ Carcinogenesis Bioassay: Evidence for Mechanisms Involving Activation of PI3K Signaling and Impairment of p53 on Urinary Bladder Carcinogenesis (2 型糖尿病モデルラットを用いた多臓器発がん試験において膀胱・肝臓・大腸で発がんが促進される～PI3K 経路の発現上昇及び p53 の発現異常が膀胱発がんの促進に関与している～)
論文審査委員	主 査 教 授 鰐 淵 英 機 副 査 教 授 稲 葉 雅 章 副 査 教 授 若 狭 研 一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】2 型糖尿病モデルラット（Zucker diabetic fatty(ZDF)ラット）を用いて、多臓器発がん試験及び短期発がん実験を行い、糖尿病による発がん促進の有無とその機序を明らかにする。

【方法】〈実験 1〉6 週齢の雄性、ZDF と対照の Lean に 5 種類の発がん物質(DMBDD ; (N-diethylnitrosamine (DEN)、N-methyl-N-nitrosourea (MNU)、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)、diisopropanolnitrosamine (DHPN)、1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH))を 4 週間投与し、実験開始後 30 週目に全動物を屠殺し、標的臓器の病理学的検索及び血清因子の解析を行った。〈実験 2〉6 週齢の雄性、ZDF と Lean に BBN を 4 週間飲水投与し、実験開始後 4 週目で全動物を屠殺し、血清因子の解析及び膀胱粘膜の遺伝子発現の解析を行った。

【結果】〈実験 1〉ZDF の DMBDD 投与群で、膀胱移行上皮がん、膀胱総腫瘍、大腸腺がん、大腸総腫瘍、小腸腺がん、小腸総腫瘍及び肝臓腫瘍の発生率・発生個数が Lean に比べて有意に増加していた。また、ZDF は Lean と比べて、血清インスリン、血清レプチンの上昇と血清アディポネクチンの低下がみられた。〈実験 2〉ZDF で血清インスリンと血清レプチンの上昇がみられた。また、膀胱粘膜の遺伝子発現解析では、ZDF で PI3K の発現上昇と p53 の発現低下がみられ、細胞増殖の指標となる PCNA の発現上昇がみられた。

【結論】ZDF で膀胱、大腸、小腸、肝臓における発がん高感受性が認められ、血清インスリン、血清レプチンの上昇と血清アディポネクチンの低下がその原因と考えられた。また、PI3K の発現上昇と p53 の発現低下が膀胱発がん高感受性の機序に関与している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、2 型糖尿病の発がん感受性について、2 型糖尿病モデルラット（Zucker diabetic fatty (ZDF)ラット）を用いた発がん実験で検討したものである。

6 週齢の雄性、ZDF ラットと対照の Lean ラットに 5 種類の発がん物質(DMBDD ; (N-diethylnitrosamine (DEN)、N-methyl-N-nitrosourea (MNU)、N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)、diisopropanolnitrosamine (DHPN)、1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH))を 4 週間投与し、実験開始後 30 週目に全動物を屠殺し、標的臓器の病理学的検索及び血清因子の解析を行った。膀胱、大腸、小腸および肝臓の総腫瘍の発生率はそれぞれ、ZDF ラットでは 70%、60%、50%および 40%、Lean ラットでは 25%、20%、0%および 5%であり、膀胱、大腸、小腸および肝臓において、糖尿病は発がん感受性が高いことが示された。また、血清因子の解析では、ZDF ラットは Lean ラットと比較して、30 週ではインスリンとレプチンは上昇しアディポネクチンは低下していることが明らかとなった。

次に、特に発がんが促進されていた膀胱の発がん機序を調べるために、膀胱単独臓器を標的とした短期発がん実験を行った。6 週齢の雄性、ZDF ラットおよび Lean ラットを用い、膀胱発がん物質で

ある BBN を 0.05% の濃度で飲水投与し、実験開始後 4 週目に全動物を屠殺し、血清因子の解析および膀胱粘膜の遺伝子発現解析を行った。ZDF ラットで血清インスリンと血清レプチンの上昇がみられた。さらに、膀胱粘膜において、インスリンとレプチンの下流にある PI3K の発現上昇と p53 の発現低下がみられ、細胞増殖能の指標である PCNA が増加していることが明らかとなった。

すなわち、2 型糖尿病モデルラットにおいて膀胱、大腸、小腸および肝臓における発がん高感受性が認められ、その機序として、血清インスリン、血清レプチンの上昇と血清アディポネクチンの低下が関連していることが示された。また、PI3K の発現上昇と p53 の発現低下が膀胱発がん高感受性の機序に関与していることが示唆された。

以上、本論文は 2 型糖尿病と発がん、特に膀胱発がんの機序について新知見をもたらしたもので、博士（医学）を授与されるに値するものと判定された。